Les maladies chromosomiques

I/ Avortements spontanés :

Plus de 50% des avortements spontanés résultent d'une anomalie chromosomique.
A l'étude des produits d'avortement, on a trouvé que les anomalies les plus fréquentes étaient dans un ordre décroissant de fréquence :

- Aberration chromosomique 45, X.
- Trisomie 16.
- Puis viennent des anomalies plus rares : triploïdie, monosomie…

II/ Maladies autosomiques :

Ces maladies résultent en général :

- Soit de la présence surnuméraire d'un autosome complet ou d'une partie de celui-ci, c'est une trisomie , exp: trisomie 21, trisomie 13 ou trisomie 18.
- Soit de l'absence (délétion) d'un autosome entier ou le plus souvent d'un fragment de ce dernier exp : « maladie du cri du chat » ou délétion d'une partie du bras court du chromosome 5 (5 P-) .

A. La trisomie 21 : Syndrome de Down

C'est la plus fréquente des maladies autosomiques viables et c'est la cause génétique la plus fréquente des retards mentaux.
L'anomalie 47 chromosomes avec trois chromosomes 21 a été découverte par l'équipe de « Le jeune » en 1959.

Incidence:

- Un cas toutes les 700 naissances.
- L'incidence augmente avec l'augmentation de l'âge maternel surtout à partir de 38-40 ans.
- On retrouve aussi une fréquence élevée chez les mères très jeunes (moins de 20 ans).

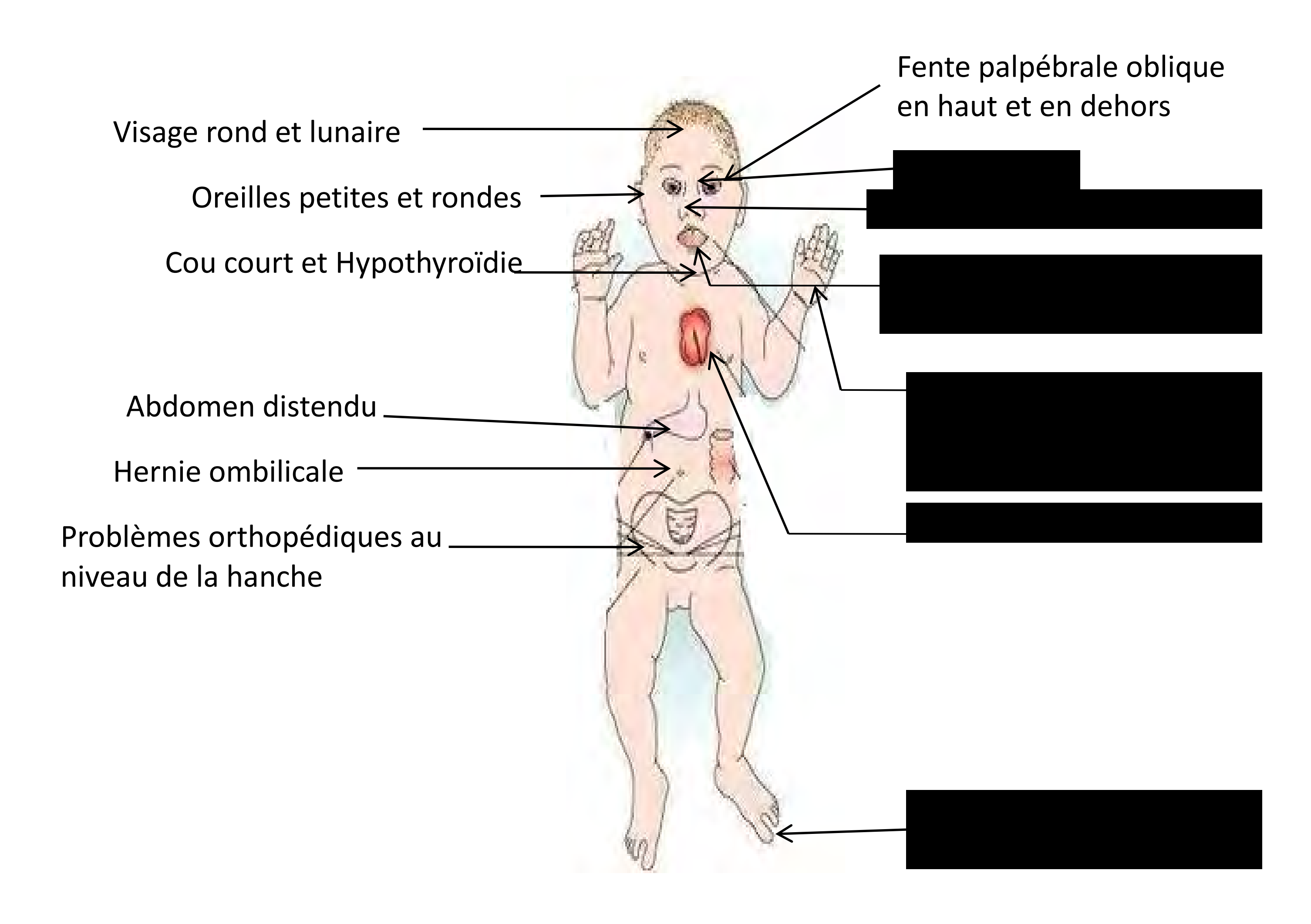
Clinique :

A la naissance, le signe caractéristique est l'hypotonie .

Le poids, la taille et le périmètre crânien peuvent être inférieurs à la normale.

Chez le nourrisson le faciès est typique :

- Visage rond, lunaire, fente palpébrale oblique en haut et en dehors.
- Racine du nez plate.
- Epicanthus (de la peau en plus au niveau de la fente interne). Taches de Brushfield au niveau de l'iris pour ceux qui ont les yeux bleus.
- Occiput plat.
- Cou court, bouche ouverte et langue protruse.
- Les pieds et les mains sont petits et larges.
- On retrouve souvent au niveau de la main une ligne palmaire unique.



Signes associés :

- Déficit intellectuel à différents degrés.
- Cardiopathie congénitale dans **40%** des cas, surtout communication inter ventriculaire.
- Hypothyroïdie et hernie (muscles flasques) et hyper laxité ligamentaire (luxation).
- Troubles du système immunitaire, qui ce manifeste par des infections diverses à répétition surtout pulmonaires et digestives, il y a aussi un risque élevé de leucémie.
- Strabisme.

• Risque d'Alzheimer en fin de vie.

Cytogénétique

• **95%** des cas : trisomie 21 libre homogène, qui résulte d'une non disjonction méiotique (le plus souvent première division méiotique).
• **3%** des cas : 46 chromosomes avec une translocation robertsonnienne héritée par l'un des deux parents, entre deux chromosomes 21 ou entre un chromosome 21 et un chromosome 14 ou bien un chromosome 21 et un chromosome 22.
• **2%** des cas : trisomie 21 en mosaïque.

Diagnostic prénatal

Le caryotype est l'examen **direct** (de certitude), il est demandé systématiquement chez toutes les femmes enceinte à partir de l'âge de 38 ans, et chez la jeune femme devant la présence de signes indirects biologiques et échographiques de la **trisomie 21**.
On peut effectuer le caryotype soit par :
• Amniocentèse : prélèvement de liquide amniotique et récupération de ces cellules.
• Prélèvement de cellules à partir des villosités choriales (placenta) par biopsie.
• Recherche de cellules embryonnaires dans le sang maternel : méthode récente non invasive se fait par simple prélèvement sanguin chez la maman, elle est de plus en plus utilisée.

• On peut retrouver des **signes indirects** de trisomie 21 par des méthodes non invasives comme :

- l'échographie où on peut détecter : la clarté nucale, hypoplasie des os du nez.

-oudes Paramètres biologiques :

C'est le dosage de « l'alphafoeto protéine » (qui diminue dans la trisomie 21), HCG (qui augmente dans la trisomie 21) et l'oestriol non conjugué (qui diminue dans la trisomie 21). La combinaison de ces trois tests oriente fortement sur l'existence de trisomie 21.

•La prise en charge des personnes trisomiques est multidisciplinaire : médicale, orthophonique, psychomotrice et psychologique. Afin d'éviter le sur handicap, de leurs permettre d'intégrer la société et d'être le plus possible autonome.

B- Trisomie 13:

La trisomie **13** ou le syndrome de **Patau**, est la pathologie qui résulte de la présence d'un chromosome **13** supplémentaire ,c'est aussi l'anomalie chromosomique la plus fréquente qui soit caractérisée par des malformations multiples et qui laisse peu d'espoir de survie après son diagnostic. Cette pathologie atteint de très nombreux organes.

Incidence:

Son incidence est estimée entre **1/8000** et **1/15000** naissances, plus de **95%** des fœtus atteint décèdent in utéro.

Les signes cliniques:

* Déficit intellectuel.

* L'holoproencéphalie est la malformation la plus fréquente (50 %), absence de séparation du cerveau primitif ou télencéphale en deux hémisphères et deux ventricules, causant un deficit intellectuel, et des anomalies de la face.

* Diminution de la distance inter-orbitaire (hypotélorisme) pouvant aller jusqu'à la présence d'un seul œil réalisant l'aspect en **cyclope.**

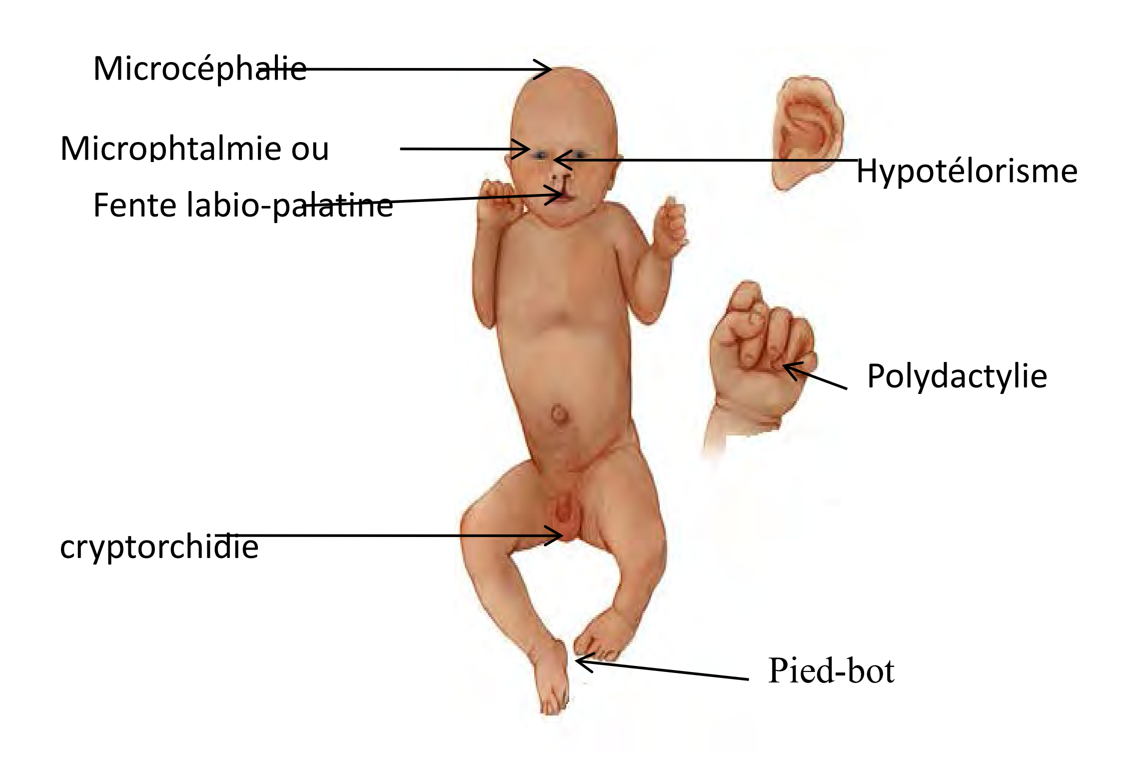
* Division labio-palatine

Les complications:

Augmentation du volume des reins, Communication inter-ventriculaire, Dysplasie valvulaires

Polydactylie, Pied-bot: malformation congénitale du pied: dévié ou en flexion,

Omphalocèle: absence de fermeture de la paroi abdominale antérieure du fœtus: c'est une **hernie** plus ou moins large, où les viscères extériorisés sont recouverts par la membrane amniotique avasculaire.



C- Trisomie 18:

La trisomie **18** appelée aussi le syndrome **d'Edwards**, est une maladie chromosomique congénitale provoquée par la présence d'un chromosome surnuméraire pour la **18ème** paire. Ce syndrome malformatif entraîne la plupart du temps une mort précoce. Les enfants atteints ne survivent généralement que quelques semaines. Il y a quelques cas décrits de malades ayant survécu au moins jusqu'à l'âge de **19 ans**.

Incidence:

Son incidence est estimée entre **1/6 000 et 1/8000** naissances. Cependant, elle est comme la trisomie 13, beaucoup plus grave que la trisomie 21. Car la majorité des cas meurent **in utero** avant **6 mois**.

Les signes cliniques:

* Déficit intellectuel.

* Dolichocéphalie (occiput saillant et DIT court)

* Petite Bouche, micrognathie: est une hypoplasie de la mâchoire inférieure ou mandibule.

* Oreilles : sont plats, pointus dans leur partie supérieure. Parfois absents.

* Cou court.

* Thorax court, globuleux, sternum court avec aspect d'abdomen long

* Mains caractéristiques: poings fermés, index recouvre le médius, l'auriculaire recouvre l'annulaire.

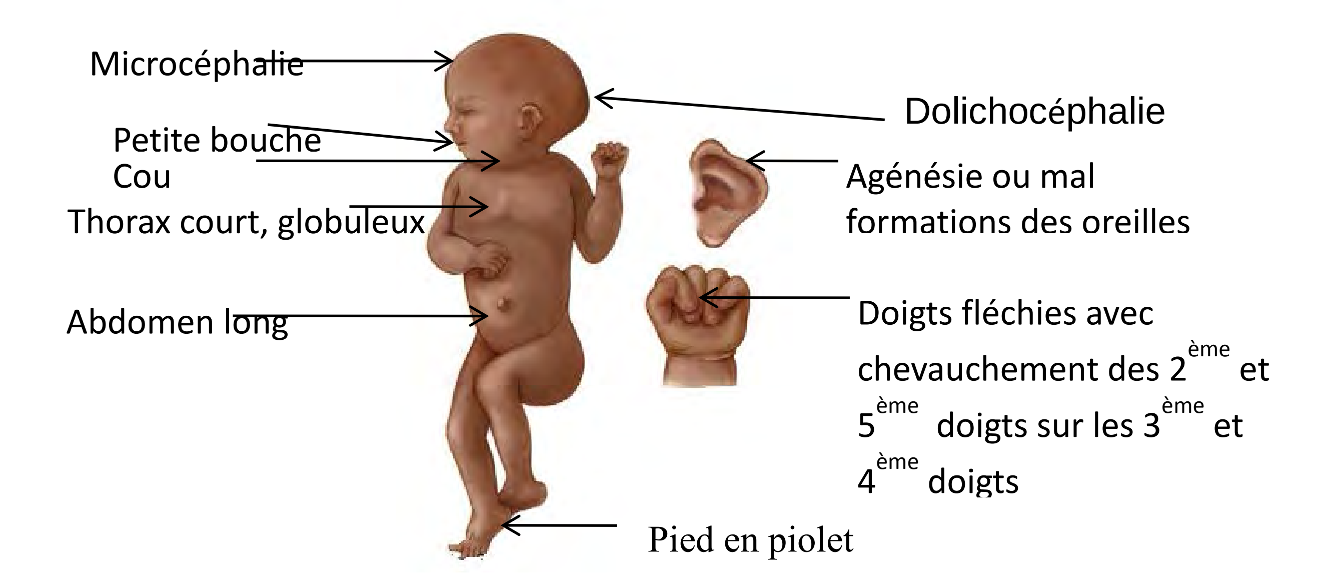
* Attitude du suppliant.

* Pied en piolet : malformation du pied, le faisant ressembler à un piolet d'alpiniste.

Les complications:

* Cardiaques: CIV (Communication inter-ventriculaire), CA, CIA…

* Pulmonaires, gastro-intestinales, rénales...



D. Maladie du cri du chat :

Elle correspond à la délétion du bras court du chromosome 5.Ce syndrome est appelé aussi : monosomie du bras court du chromosome 5.
C'est une des causes de retard mental.

Signes cliniques :
Les pleurs du nourrisson sont très caractéristiques, permettant souvent d'évoquer le diagnostic. Ce cri, souvent comparé à un chaton miaulant, est dû à une hypoplasie du larynx. L'aspect caractéristique du cri tend à s'atténuer avec l'âge (vers 3 ans).

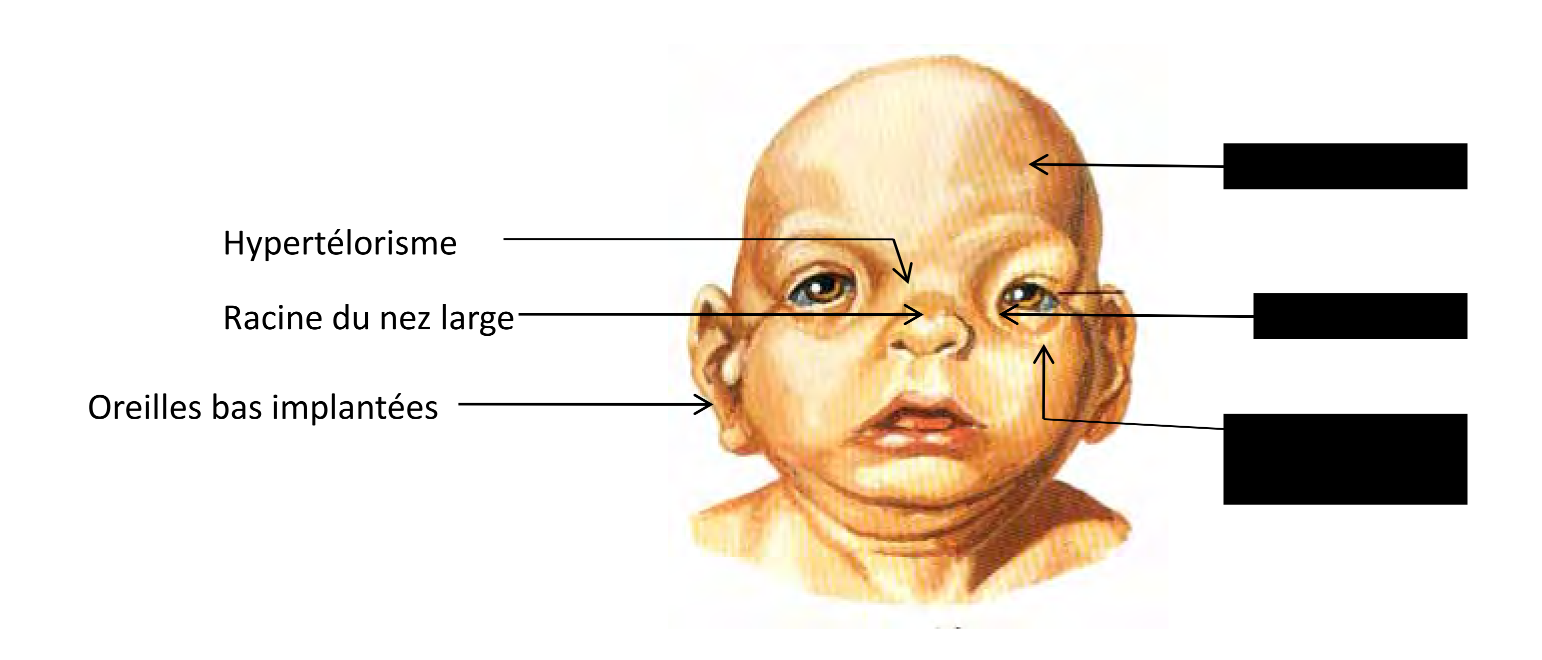
* Microcéphalie, hypertélorisme.

* Les fentes palpébrales externes ont une orientation contraire à celle de la trisomie 21.

* Face ronde, Racine du nez large, Oreilles bas implantées.

* Epicanthus: est un repli vertical de la peau qui s'étend de la paupière supérieure au bord du nez. Il est à l'origine des yeux bridés

• Retard mental important.



III /Maladies des chromosomes sexuels :

A. Syndrome de Turner : 45, X ou 45, XO

- Il correspond à une monosomie du chromosome X.

- Un cas sur 5000 filles nées vivantes.

- L'âge paternel avancé est incriminé dans la survenue de ce syndrome.
- Une étude dit que toutes les turnériennes vivantes ont obligatoirement une population cellulaire à caryotype normal (mosaïque).

Signes cliniques

A la naissance, le phénotype est féminin avec œdème des pieds et un surplus de peau au niveau du cou.

Dès l'enfance, on observe une petite taille (retard de croissance staturo-pondéral) et à l'âge adulte on retrouve souvent un impubérisme, une atrésie des ovaires (pas de follicules) , une aménorrhée primaire ainsi qu'une stérilité. Risque d'ostéoporose.

Autres signes :

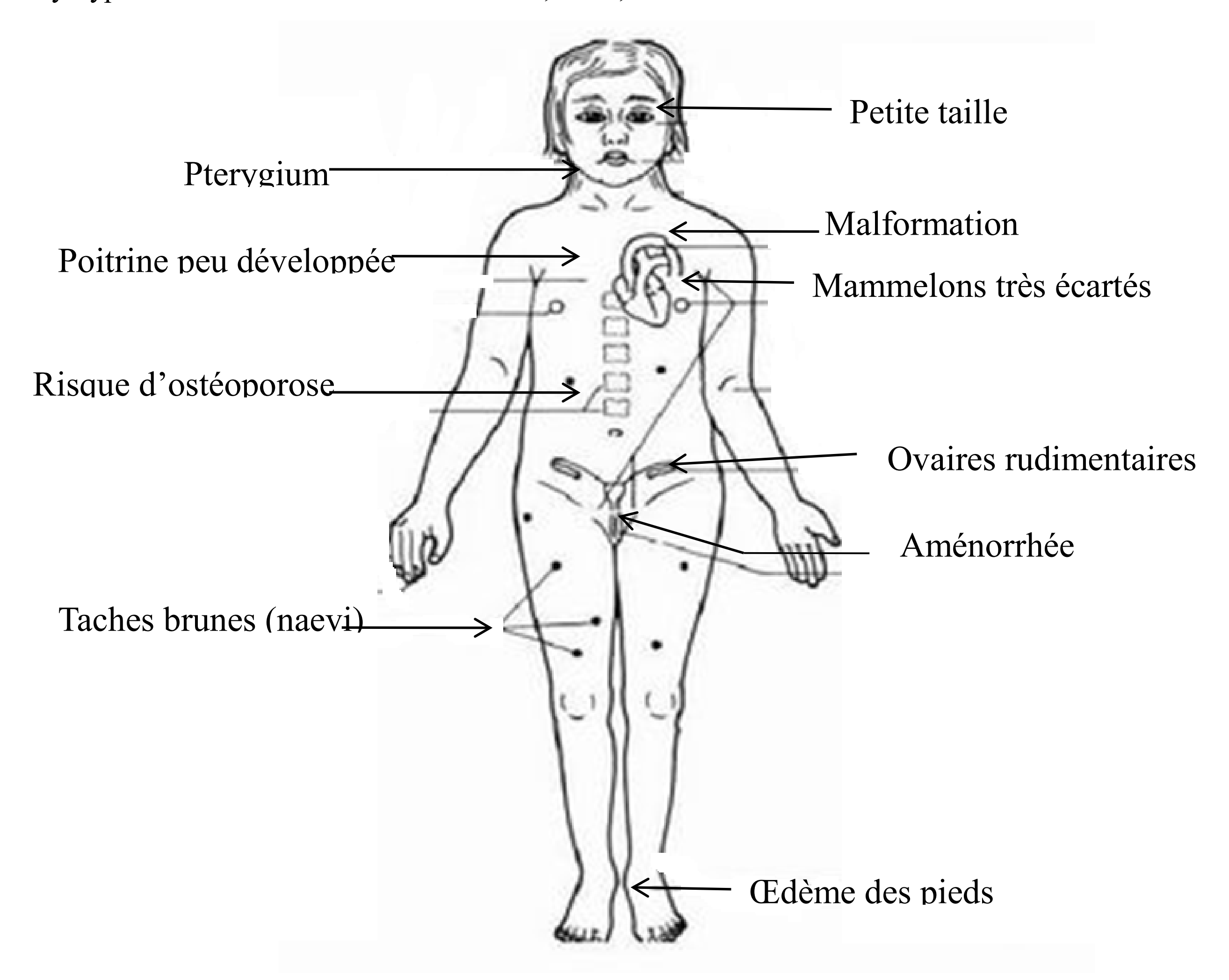
• Le cou est court et large (pterigium coli).Parfois anomalie rénale et cardiovasculaire.

• Le déficit mental est inconstant et même quand il existe il est souvent discret.

* Mammelons très écartés, poitrine peu développée, taches pigmentées (naevi).

Caryotypes les plus fréquents : 45, X ou 45, X /46, XX (mosaïque).

Remarque : Un syndrome de Turner à morphotype masculin existe mais reste rare. Dans ce cas le caryotype va donner la formule suivante :45,X /46,XY.



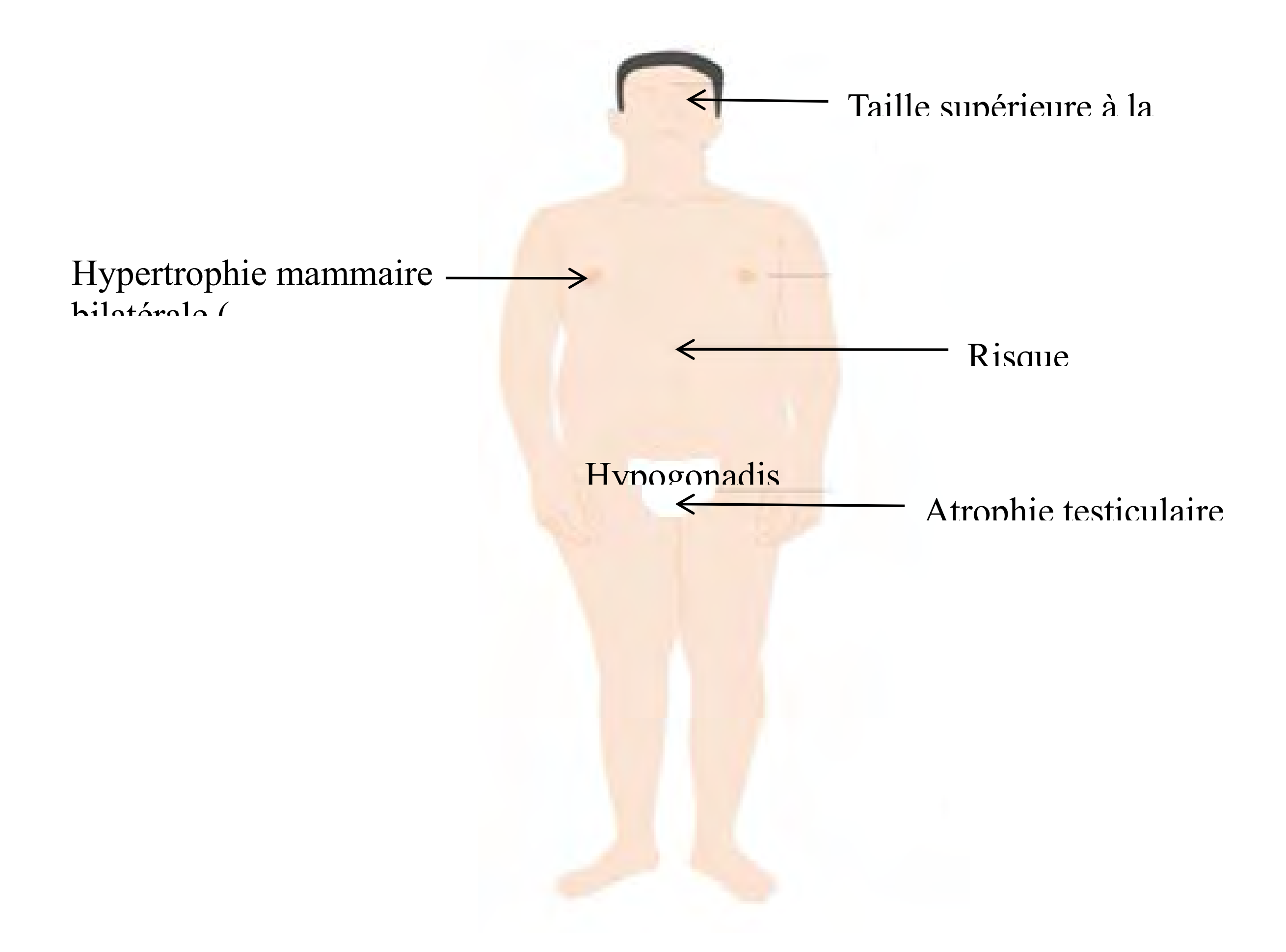
B. Syndrome de Klinefelter : 47, XXY

Un cas sur 1000 naissances masculines.

Signes cliniques

A l'âge adulte, le phénotype est masculin avec une grande taille d'aspect gynoïde. Hypogonadisme (organes génitaux non développés) avec atrophie testiculaire (stérilité par azoospermie). Risque d'ostéoporose.
On retrouve parfois une hypertrophie mammaire bilatérale (gynécomastie).

Variantes caryotypiques : 48, XXYY , 48, XXXY, 49, XXXXY.



C. Homme 47, XYY

- Un cas sur 1000 naissances masculines.
- Grande taille, supérieure à 1m80.
- Fertilité souvent normale avec descendance à caryotype normal.
- Parfois agressivité excessive (étude biaisée ??).

D. Trisomie X ou superfemelle 47, XXX

Filles de grande taille.
Parfois stérilité ainsi que déficit mental.

Variantes caryotypiques: 48, XXXX, 49, XXXXX.

E. Syndrome du mâle XX

Le syndrome du mâle XX (ou syndrome de De la Chapelle) est caractérisé chez une personne de caryotype XX, possédant par ailleurs un phénotype masculin.

Cette pathologie est due à une translocation du gène SRY du Y vers le X.

Le gène SRY contrôle le facteur de différenciation testiculaire qui est essentielle dans la différenciation sexuelle de la gonade primitive en testicule.

Les personnes atteintes manifestent la maladie après la puberté par une insuffisance de développement des testicules, une gynécomastie et une azoospermie.

L'examen de ces personnes décèlera parfois une cryptorchidie. S'il existe une ambiguïté sexuelle à la naissance, le nouveau-né est souvent déclaré comme un garçon.

Il n'existe pas de difficulté d'apprentissage ni de comportement anormal chez ces patients. Ils sont légèrement plus petits que la moyenne.

IV/Les microdélétions :

Les syndromes microdélétionnels représentent des syndromes cliniques, associant généralement : un retard mental, une dysmorphie avec des malformations d'organes et des troubles du comportement.

Ils sont liés à une délétion particulière, non visible sur un caryotype standard. Il s'agit d'un syndrome le plus souvent de novo par perte de fragments chromosomiques de petites tailles infra-microscopiques (< 5 mégabases).

Cette microdélétion est décelable uniquement par l'utilisation des techniques de haute résolution ou de cytogénétique moléculaire dont la plus utilisée en pratique médicale est l'Hybridation in situ fluorescente FISH (Fluorescent in Situ Hybridization).

Les deux syndromes les plus étudiés, diagnostiqués et suivis en pratique médicale sont : le syndrome de la délétion 22q11 et le syndrome de Williams.

1-Le syndrome de Williams :

Le syndrome de Williams ou syndrome de Williams-Beuren est une maladie génétique rare caractérisée par une anomalie du développement qui associe malformation cardiaque (sténose aortique supravalvulaire -SASV- le plus souvent) dans 75% des cas, retard psycho-moteur, dysmorphie du visage évocatrice et profil cognitif et comportemental spécifique.

Le syndrome de Williams est dû à une microdélétion chromosomique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7.

2-Le syndrome de DiGeorge :

La microdélétion 22q11, appelé aussi communément syndrome de DiGeorge ou syndrome velo-cardio-facial, est une pathologie en rapport avec une microdélétion située sur le locus 22q11 du chromosome 22.

Les enfants porteurs de cette mutation présentent des malformations cardiaques dans 75 % des cas de type conotroncale (malformation du tractus d'ejection du cœur)et des anomalies de la partie supérieure de la bouche dans 70 % des cas. Ces anomalies correspondent sur le plan embryologique à une dysgénésie des 3e et 4e arcs branchiaux.

Des troubles biologiques existent, surtout une hypocalcémie en rapport avec une agénésie parathyroïdienne (PTH), et une hypoplasie thymique entraînant un déficit immunitaire congénital touchant l'immunité à médiation cellulaire. 90 % des micro délétions 22q11 apparaissent de novo .